

HİPERTANSİYONUN RENAL KOMPLİKASYONLAR VE BÖBREK HASTALIĞININ PROGRESYONUNDAKİ ROLÜ

THE ROLE OF HYPERTENSION IN RENAL COMPLICATIONS AND PROGRESSION OF RENAL DAMAGE

Siren Sezer, Eyüp Külâh, Fatma Nurhan Özdemir

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Hipertansiyona bağlı böbrek yetmezliği gelişimi riski, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda çok düşük ve tartışılan bir ilişki iken, bazı hasta gruplarında bu risk artmakta; eşlik eden renal hastalık ve diabet varlığında ise özellikle bazı etnik gruplarda bu ilişki güçlenmektedir. Kompense böbrek yetmezliği olan hastalarda renal hastalığın progresyonu ile paralel olarak hipertansiyon oranı artmaktadır. Bu oran diyalize başlayanlarda %90'a ulaşmaktadır. Antihipertansif tedavi renal koruyucu girişimlerin temel taşı oluşturur. Angiotensin II progresif renal hasarlanmada glomerüler hemodinamik değişikliklere yol açan ana mediatördür. Etkin kan basıncı kontrolü sağlandığında, bir çok antihipertansif ajanın (dihidropiridinler hariç) böbrek üzerine benzer koruyucu etkisi bulunmaktadır. Son yıllarda daha agresif kan basıncı kontrolünün renoprotektif etkisi güçlendireceğine dair veriler artmaktadır.

Anahtar Kelimeler.-Hipertansiyon, Nefroskleroz, Böbrek yetmezliği

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği sürecinde olan bir çok hastada altta yatan böbrek hastalığı inaktifleşse de, renal fonksiyon kaybı devam etmektedir. Renal fonksiyonun progresif kaybını belirleyen risk faktörleri bir çok renal hastalıkta ortaktır. Bunlar: primer hastalık aktivitesi, böbrekteki adaptif değişiklikler, renal hasarın lokal ve sistemik sekeli olarak sıralanabilir. Sistemik ve glomerüler hipertansiyon, proteinüri, ve hiperlipidemi gibi metabolik anormallikler fokal glomerüloskleroz patofizyolojisinde rol oynamakta ve progressif renal hasara sebep olmaktadır(1). Pek çok renal hastalıkta hipertansiyon, proteinüri ve metabolik bozukluklar aynı anda yer almaktadır (2).

Böbrek hasarını başlatan sebepten bağımsız olarak renal fonksiyon kaybını etkileyen major belirleyicinin hipertansiyon olduğunu halen tartışılan bir konudur.

SUMMARY

The risk of hypertension induced renal damage sufficient to result in ESRD is a broad spectrum problem. The risk is relatively small in the general population with essential hypertension in the absence of malignant nephrosclerosis; it is increased substantially in certain populations and is greatest in patients with co-existent chronic renal disease and/or diabetes, particularly if they belong to a susceptible racial/ethnic group. Hypertension is estimated to be present in 90% of patients with end stage renal disease. Antihypertensive therapy is the cornerstone of renoprotection. Angiotensin II is a main mediator of glomerular hemodynamic adaptation in renal damage. Most of the antihypertensive agents (except dihydropyridines) have a similar protecting effect on the kidney if optimal blood pressure is obtained. Recent data have suggested more aggressive blood pressure control exhibited a strong renoprotective effect

Key Words: Hypertension, Nephrosclerosis, Renal Failure

Hipertansif nefroskleroz son dönem böbrek yetmezliği olan hasta popülasyonunun %30 (ABD veri sistemi) gibi büyük bir oranını oluşturmasına rağmen, istatistikler hipertansiyonun böbrek yetmezliğinin progresyonundaki rolünü dikkate almadıkları için, bu oranın aslında daha düşük olduğu düşünülmektedir. Hipertansiyona bağlı böbrek yetmezliği gelişimi riski, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda tartışılan bir ilişki iken, bazı hasta gruplarında bu risk artmakta; eşlik eden renal hastalık ve diabet varlığında ise özellikle bazı etnik gruplarda bu ilişki güçlenmektedir.

Hipertansif renal hasar: sistemik kan basıncı yükünün (sistolik, ortalama distolik, nabız basıncı ve kan basıncı değişkenliği) etkisiyle başlayan veya hızlanan renal harabiyet olarak tanımlanmaktadır (3). Hipertansif renal hasara duyarlılık ise, daha düşük kan basıncında renal harabiyetin oluşması ya da benzer

yüksek kan basıncı değerlerinde daha fazla hasar gelişmesi olarak ifade edilebilir.

Hipertansif renal hasarın patofizyolojisi

Arteriyel hipertansiyon sonucunda renal vasküler direnç ve filtrasyon fraksiyonu artmakta, renal kan akımı normal kalmaktadır. Arteriyel hipertansiyona bağlı gelişen renal yetmezliğin mekanizmasını açıklayan iki farklı görüş mevcuttur. Geleneksel görüşe göre; hipertansiyon nedeniyle preglomeruler arteriyol ve arterlerde daralma ve glomerüler kan akımında düşüş ve buna bağlı gelişen glomerüler iskemi sonucunda böbrek yetmezliği oluşmaktadır. Alternatif görüş ise glomerül üzerine sistemik basınç artışı sonucunda direkt olarak hipertansif renal hasar gelişmesidir. Bu değişiklik nedeniyle glomerüler hiperperfüzyon oluşur ve glomerüler yapısal hasarlanma sonucunda ilerleyici renal fonksiyon kaybı ortaya çıkar(4). Deneysel çalışmalar hipertansif renal hasarın şiddetinin hipertansiyonun renal mikrovasküler sisteme yansımaları ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir. Sistemik kan basıncı yükü ve renal otoregülasyon bozukluğu nedeniyle bu yükün renal mikro dolaşıma yansıyan kısmı ve lokal faktörler barotravmaya cevabı belirlerler. Bu faktörlerin etkileri aşağıda açıklanmaktadır.

Kan basıncı yükü ve renal otoregülasyon bozukluğu

Renal hasar gelişmesine mikrovasküler basınçtaki oynamaların etkisi, kalıcı yüksek tansiyondan daha fazla olabilir (5,6,7). Preglomerüler vazodilatasyon ve normal koruyucu renal otoregülatör mekanizmaların bozulmuş olduğu durumlarda (diabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi) kan basıncının mikrovasküler yapıya aktarımı ve renal hasar daha belirgin olmaktadır. Otoregülasyon sınırında olan hipertansiyon varlığında preglomerular vasküler yapıda vazokonstriksiyon gelişmekte ve renal kan akımı (glomerüler kapiller basınç) sabit kalmaktadır. Bu nedenle, belirli bir kan basıncının (sabit veya dalgalı) renal mikrovasküler sistemi etkilemesi, kan basıncının artış miktarı ve renal otoregülasyon kapasitesiyle ilgilidir. Genellikle hipertansiyonda renal otoregülasyon aralığının genişlemesi kronik olarak koruyucu bir mekanizmadır. Yine de üst limitin aşılması durumunda hipertansif hasar gelişir. Bu hasar damar sisteminde ve özellikle glomerülde daha belirgindir. Üst limitin altında seyreden hipertansiyonda rezistan damarlarda kalınlaşma, yeniden modellenme ve çok az miktarda glomerüler hasar görülür. Otoregülasyon sınırları içindeki hipertansif vakalarda görülen glomerüler hasar, daha çok uzun dönemde fokal glomerüler iskemiyle karşımıza çıkmaktadır (6).

Esansiyel hipertansiyonda renal otoregülasyon

genellikle sağlanmaktadır, dolayısıyla malign hipertansiyon gelişmedikçe renal hasar gelişmemektedir. Ayrıca kan basıncının otoregülasyon limitleri içine düşürülmesi hedef organ hasarını önleyebilmektedir. Renal kitle miktarının azaldığı durumlarda veya diabetes mellitus varlığında ise hipertansif hasar patofizyolojisi çok farklı olmaktadır. Preglomerüler vasküler vazodilatasyon ve bozulmuş renal otoregülasyon sistemik kan basıncı yükünün büyük bir oranının renal mikrovasküler yatağa yansımaya neden olmaktadır. Bu nedenle, hasar vasküler yapıdan ziyade glomerüler düzeyde gerçekleşmektedir(6).

Lokal doku hassasiyeti belirleyicileri ve medyatörler

Kan basıncından bağımsız olarak angiotensin II ve aldosteronun doku hasarlanmasını ve büyümeyi hızlandırıcı etkileri üzerinde durulmaktadır. Fibrojenik medyatörlerin aktivasyonunun (TGF- β ve plazminojen aktivatör inhibitör-1) renal hasar ve fibrozisi başlatabileceği, hızlandırabileceği gösterilmiştir. Nefron kaybını takiben adaptasyon amacıyla gelişen glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi, eşlik eden sistemik hipertansiyon varlığında glomeruloskleroz gelişimini hızlandırmasına neden olmaktadır (8-9).

Böbrek yetmezliği olan hastalardaki sistemik hipertansiyon ve progresyona etkisi

Deneysel modellerde sistemik hipertansiyonun varlığında progresif nefropatinin hızlandığı, yokluğunda ise daha yavaş seyrettiği dikkati çekmiştir. Diabetik nefropatisi olan ratlarda yoğun glomerüler hipertrofi ve hipertansiyona eşlik eden sistemik hipertansiyon yoksa, glomerüler hasarlanma olmamakta, sistemik hipertansiyon eklendiğinde ise glomeruloskleroz gelişimi hızlanmaktadır. Benzer şekilde, insanlarda farklı etyolojilere bağlı gelişen böbrek yetmezliğinde de yüksek kan basıncı kötü renal prognozun bir belirleyicisidir(10). Diabetik hastalarda hipertansiyon gelişimi normoalbuminüriden mikroalbuminüriye, aşikar proteinüriye ve progresif renal yetmezliğe doğru gelişim gösterir. Hipertansiyon diabet dışındaki glomerüler hastalıklarda, polikistik böbrek hastalığında böbrek fonksiyon kaybının var olduğunu ve hastalığın şiddetini gösterir. Bu çalışmalara rağmen bağımsız tek faktör olarak rolü tartışmalıdır.

Renal hastalıklarda glomerüler hiperfiltrasyonu sağlamak için koruyucu amaçla gelişen renal afferent arteriolar vazodilatasyon, renal otoregülasyonu bozmaktadır (11). Bu durumda sistemik hipertansiyon glomerüler kapiller sisteme iletilmektedir. Diğer bir adaptif mekanizma olan renal hipertrofi de hipertansif hasar yumaktaki genişleme ile doğru orantılıdır. Bu oran Laplace kuralı ile açıklanmaktadır (Duvar gerilimi (T): Basınç (P)x

r (radius)AV (duvar kalınlığı) Bu nedenle hipertansiyon varlığında glomerüler çap, kronik renal yetmezliğe duyarlılığın bir belirtisidir.

Renal hemodinamik adaptasyon ve glomerüler hidrostatik basınç artışını takiben glomerüler kapiller seçici geçirgenlik bozulmakta ve progresif renal hastalığın en önemli belirtisi olan albuminüri görülmektedir. Albüminin artmış renal ekskresyonu, 20-30 A yançapında küçük moleküllerin azalmış fraksiyonel klirensi ile birlikte. Mikroalbuminüri; idrar albumin atılımının 20-200 mg/dakika 'nın üstünde olması olarak tanımlanmaktadır. Esansiyel hipertansiyonda mikroalbuminüri varlığı yaygın endotel hasarının bir göstergesi olup, kardiyak ve periferik vasküler hasarın habercisi kabul edilmektedir.

Kompanse böbrek yetmezliği olan hastalarda renal hastalığın progresyonu ile paralel olarak hipertansiyon oranı artmaktadır. Bu oran diyalize başlayanlarda %90'a ulaşmaktadır(12). Böbrek yetmezliği ile hipertansiyonun ilişkisi, glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı tuz atılımının azalması olarak açıklanmış olsa da, patogeneizde birden fazla mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar sırasıyla; renal afferent reflekslerin sempatik sinir sistemini aktive etmesi sonucu renal natriüretik cevabın bozulması, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin uyarılması, renal vasküler yapının vazodilatasyona yanıtının bozulmuş olması (nitrik oksit ve vazodepresör meduller lipidlerin sentezinin azalması, endotelin artışı) sayılmaktadır(13). Sonuçta hipertansiyon ile böbrek yetmezliği arasındaki ilişki tavuk-yumurta ilişkisine benzetilmiş, her iki yönlü olabildiği kabul görmüştür. Böbrek yetmezliği ele alındığında hasarı başlatanlar ve ilerlemesine neden olanlar ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Hipertansiyon bu ikinci aşamada rol oynayan önemli faktörlerin başında gelir. Renal hastalıkların bir çoğunda eşlik eden hipertansiyon varlığı progresyonun bir belirleyicisi olmaktadır. Yine bir çok hastalık grubunda sistemik hipertansiyonun kontrol altına alınması ilerleme hızını yavaşlatmaktadır (10).

Esansiyel ve malign hipertansiyonda böbreklerin durumu

Esansiyel ve malign hipertansiyonda renal etkilenmenin belirlenmesi hipertansif renal hasarın daha iyi anlaşılmasını sağlar. Esansiyel hipertansiyonda en erken fizyolojik değişiklikler vasküler yatakta meydana gelir. Total renal kan akımı azalırken, filtrasyon fraksiyonu artar ve glomerüler filtrasyon hızı sabit kalır. Bunu sağlamak için özellikle efferent damarlarda vazokonstriksiyon gözlenirken, afferent kısımda az miktarda vazokonstriksiyon olur. Afferent vazokonstriksiyon selektif olarak gelişerek bazı nefronlara doğru kan akımının yönelmesini sağlar ve böylece glomerüler filtrasyonu sabit tutar. Bu şekilde gelişen renal vazokonstriksiyon antihipertansif tedaviye cevap verir. Komplike olmayan esansiyel hipertansiyonda görülen

renal vasküler lezyon afferent arteriolar daralmadır. Afferent arterioldeki fokal spazm, endotel ödemi, vasküler düz kas hipertrofisi, internal elastik laminada genişleme (periodik asid-Schiff pozitif madde birikimi sonucu) ve dejeneratif değişikliklere yol açar. Fokal luminal daralmaya bağlı hyalinizasyon, afferent arteriyolde daralmaya neden olur. Bu tarif edilen vasküler değişiklikler fokaldır ve çok az oranda glomerülde obsalans olabilir. Bu da komplike olmayan esansiyel hipertansiyonda belirgin nefron kaybı olmadığı ve dolayısıyla böbrek yetmezliği gelişimi olasılığının düşük olduğunu desteklemektedir (3).

Akselere ve malign hipertansiyonda görülen hipertansif kriz arteriyel basınçta ciddi yükseklik (diyastolik kan basıncının 140 mmHg'den yüksek olması) ve fizik muayene bulgularında retinal kanama ve eksudalar ile karakterize olan vasküler hasarın tespit edilmesi olarak tanımlanmaktadır. Malign fazda papilödem varken, akselere fazda yoktur. Akselere hipertansiyonun vasküler bulguları içinde miyointimal proliferasyon ve fibrinoid nekroz vardır. Miyointimal proliferasyon hipertansif hasarın ciddiyeti ve süresiyle paraleldir; medial ve intimal kalınlaşma sonucunda lümen çapının küçülmesine sebep olur. İntimal kalınlaşma damarlarda soğan zarı görüntüsü oluşumuna sebep olur ve geri dönüşümsüzdür. Medial kalınlaşma ise vasküler düz kas hipertrofisi ve kollajen depolanmasıyla oluşur. Kan basıncı kontrolünden haftalar veya aylar sonra gerileyebilir.

Kan basıncı seviyesinde kritik bir yükselme küçük damarların bir kısmında otoregülatuar spazm, diğerlerinde ise gerilme ve dilatasyona yol açar. Gerilmenin (stretch) daha yoğun olduğu bölgelerde endotel hasarı gelişmesi sonucu lümen daralma, trombus oluşumu ve hedef organ hasarı meydana gelir.

Miyointimal proliferasyon yavaş, fibrinoid nekroz ise daha hızlı bir şekilde renal yetmezliğe sebep olur. Kan basıncı kontrolünden haftalar sonra fibrinoid nekrozun, haftalar aylar içinde ise medial kalınlaşmanın gerilemesiyle renal fonksiyonlarda düzelme gözlenebilir.

Malign hipertansiyonun yaptığı vasküler hasar renal iskemiyeye yol açarak, bu renin salınımını artırır ve reninin tetiklediği vazokonstriksiyon iskemiyi artırarak, daha fazla renin salınımını uyarır. Aynı zamanda hipertansiyonda görülen basınç natriüezini takiben gelişen intravasküler hacim kontraksiyonunda renin salınımı ve sempatik sinir sistem aktivite artışını uyarmaktadır. Sonuçta malign hipertansiyonda gelişen olaylar bir kısır döngüyü başlatarak hipertansiyonun sürekliliğine sebep olacaktır. Malign hipertansiyonda ortaya çıkan patolojik değişiklikler ile birlikte renal fonksiyon bozukluğu görülür. Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı belirgin azalır. Renal vasküler sistem vazodilatörlere cevap vermez.

Tedavi edilmeyen hipertansiyon ve

komplikas)onları

1950'li yıllarda Perera 500 tedavi edilmeyen hastayı izledi(14). Hastaların 150'si hipertansiyon teşhisinin öncesinde takibe alınmış, 350'si ise hipertansiyonun komplike olmadığı dönemden itibaren takip edilmişti. Hastaların hipertansiyon teşhisinden sonraki ortalama yaşam süresi 20 yıl bulunmuş ve malign hipertansiyon hastaların %5'inden azında tespit edilmişti. Bu çalışmada Perera hipertansiyon derecesinin çok az prognostik önemi olduğunu vurgulamıştır. Aynı zamanda hipertansif hastalık seyrinin 15 yıl kadar komplike olmayan bir faz, 15 yıldan sonra ise arteriyoler ve atherosklerotik organ komplikasyonlarının olduğu bir fazı takip ettiğini; bunların %74'ü kardiyak, %42'si renal, %32'si retinal komplikasyonlar olduğunu belirtmiştir. Ölüm nedenleri hastaların %50'sinden fazlasında kardiyak (özellikle konjestif kalp yetmezliği), %10-15'inde serebral, %10'unda renal hastalıklara bağlı bulunmuştur. Perera'nın çalışması antihipertansif tedavi kullanmadan hipertansiyonuna bağlı komplikasyonların vurgulanması açısından çok değerli bir çalışmadır.

Hipertansiyon böbrek yetmezliği yapar mı ?

Hipertansiyon ve böbrek yetmezliği ilişkisi ilk olarak Fisberg yayımlamıştır(15). Dönemin ana kitaplarının hiç birisinde yer almaz iken, yaşlı hastalarda benign hipertansiyon ve renal arteriyoskleroz sonucunda böbrek yetmezliği gelişen kardiyomegalik hastalardan bahsetmiştir. Bu hastalarda aylar-yıllar içerisinde kalp yetmezliği belirginleşmekte, kısa süre içerisinde konjestif kalp yetmezliği gelişmektedir. 1970 'lerin başında şehir merkezindeki hastanelere başvuran hastalarda böbrek yetmezliğinin primer nedeni olarak hipertansif nefroskleroz düşünülmüştür. Bu hastaların çoğu benign hipertansif nefroskleroz kategorisine dahil edilmişlerdir (16). Bu hastalar uzun süreli kısmen ve ara ara tedavi hikayesi olan, bazen ilk kez gebeliği sırasında tanı alan iyi korunmuş kortikomedüller bileşkesi bulunan, küçük böbrek ve büyük bir kalbi bulunan, genellikle 1 gr/günden az proteinürisi saptanan, sıklıkla grade II gözdibi bulgularına rastlanan ve klinik olarak konjestif kalp yetmezliği bulgularının baskın olduğu kişilerdi. Bu büyük kalp-küçük böbrek sendromu bulunan kişiler, uzun yıllar kontrolsüz hipertansiyona sahip, vücuda aşırı değişiklikler az yapan ve kreatinin düzeyi 4 mg/dL civarında olan hastalardı.

Günümüzde, hipertansiyonun böbrek yetmezliği ilerledikçe sıklığının arttığı ve kontrolsüz hipertansiyonun böbrek yetmezliğinin ilerlemesini hızlandırdığı iyi bilinmektedir. Esansiyel hipertansiyonun böbrek yetmezliği yapıp yapmadığı ise çok tartışılan bir konudur. Günümüzde hipertansif nefroskleroz tanısına çok sık rastlanmakta, oysa bu teşhiste izlenen hastaların bir çoğunda altta yatan primer renal hastalığın veya renovasküler hipertansiyon

gibi hipertansiyon nedenini atlandığı bir çok araştırmacı tarafından vurgulanmaktadır. Örneğin; Sclessinger ve arkadaşları hipertansif nefropati olarak tanımlanan 43 hastaya renal transplantasyon sırasında renal biyopsi yapmış ve hiçbirinde benign nefroskleroz bulgularına rastlamamıştır. Sclessinger'in çalışmasında hastaların %86' sının siyah ırka sahip olması nedeniyle hipertansif nefroskleroz teşhisinde ırk faktörünün önemine değinilmiştir (17).

Bu konuda geniş hasta serilerinde de hipertansiyon ve böbrek yetmezliği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Perry (11.912 hasta) ve Klag (332.544 hasta)'ın taramalarında 10 yıldan uzun süre hipertansiyonun son dönem böbrek yetmezliği gelişim riskini gösterebildiği saptanmıştır. Her ikisinin çalışmalarının eksik yönü ise takip başlangıcında hastalarda böbrek yetmezliğinin olup olmadığını bilinmemesidir. Bu nedenle bu çalışmalar hipertansiyon böbrek yetmezliği ilişkisini desteklemişler, fakat hipertansiyonun tek başına böbrek yetmezliği yapıp yapmadığını kanıtlayamamışlardır. (18,19)

Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonucunda ileri derecede böbrek yetmezliği gelişiminin tek başına hipertansiyonun sonucu olduğu düşünülmemiştir. Eşlik eden diğer risk faktörlerinin de renal fonksiyon azalmasına etkisi önemli gözükmektedir. Bu konuda Nenov ve arkadaşları birinci ve ikinci vuruş olarak adlandırılan hemodinamik bir kuram öne sürmüştür (20). Bu kurama göre konjenital nefron sayısında azalma ile birlikte olan doğum ağırlığı, esansiyel hipertansiyon ve tip 2 diabetes mellitus'ta renal hemodinamik adaptasyon gerçekleşmektedir. Bu üç risk faktöründen birine sahip olan kişide, tek nefron glomerül filtrasyon hızı (SNGFR) artışı yapan en küçük bir olay bile renal rezervde azalmaya neden olabilmekte ve glomerulosklerozu etkileyebilecek ikinci bir hasara yol açabilmektedir. Sözü edilen olaylara ek olarak nefron sayısında sonradan olan azalma (nefron kaybı, yaşlılık gibi) veya mevcut olan nefron sayısının yetersizliği (obesite, hamilelik, akromegali) durumunda renal rezerv daha fazla zorlanmaktadır. Bu da renal hastalık progresyonuna neden olmaktadır (**tablo I**).

İnsanda konjenital olarak nefron sayısının azlığı ilk vuruş olarak gelişmekte bu da, hayatın daha sonraki devrelerinde renal hasarlanmaya neden olan ikinci vuruşa dayanıksız bir böbrek ortaya çıkarmaktadır. Son yapılan çalışmalarda kısa boy ve/veya düşük doğum ağırlığına sahip diabetik hastalarda veya ailede hipertansiyon öyküsü bulunanlarda daha yüksek nefropati insidansı olduğunu göstermektedir. Bu kuram, Afrika kökenli Amerikalılarda düşük doğum ağırlıklı olmaya meyilli olmaları ve doğum anındaki nefron sayısının beyaz ırka göre daha az olması nedeniyle bu ırkın ileri yaşamda hipertansif

Tablo 1: Renal hemodinamik adaptasyon birlikte bulunan durumlar (Brenner 'den adapte edilmiştir).

1. Konjenital olarak nefron sayısında azalma (ilk vuruş)

- Düşük doğum ağırlığı
- Esansiyel hipertansiyon
- Tip 2 diyabet

2 .Nefron sayısında sonradan olan azalma (ikinci vuruş)

- Tam kayıp
 - Renal hastalık
 - Nefrektomi
 - Yaşlanma
- Vücut kitlesinde artışa bağlı olarak gelişen
 - Obezite

Doğum

- Akromegali

3. SNGFR oranının artışının metabolik sebepleri

- Hiperglisemi

nefroskleroz gelişimi riskinin neden yüksek olduğunu açıklayabilmektedir.

Düşük doğum ağırlığı olan çocuklarda, hayatın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon ve insülin direnci ile tip II diyabet gelişimi risklerinin artmış olduğu bildirilmiştir (21). Bu çocuklar ilerleyen yaşlarda tip 2 diyabet gelişimine yatkın olduklarından, ilerleyen yıllarda bu hastalık ve komplikasyonları açısından takipleri önerilmektedir. Esansiyel hipertansiyon ile ilgili bu gözlemler dikkate alındığında; esansiyel hipertansiyon, insülin direnci ve tip 2 diyabetin nedenlerinin benzer olduğu dikkati çekmiştir. Bu üçlünün kombinasyonunun böbreğin dışında sistemik mikrovasküler sistemin arteriyel ve kapiller sistem üzerine de olumsuz etkilen gözlenmiştir.

Deneyisel modellerde antihipertansifler ve renal hasar

Fonksiyonel renal kitle kaybına adaptasyon sonucu gelişen glomerüler hiperfiltrasyon ve glomerüler hipertrofi; kısa dönem glomerüler filtrasyon hızının stabil kalmasına sebep olurken, glomerüler kapillerleri yüksek hidrostatik basınca maruz bırakarak progresif renal hasarın hızlanmasına sebep olur. Hiperfiltrasyon preglomerüler vazodilatasyon ile sağlanır, bu da sistemik kan basıncının kapillerlere daha fazla yansımaya neden olur. Lokal hipertansiyon (baro travmanın) renal hasarın başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynadığından, özellikle bu etkenin ortadan kaldırılması önemlidir.

Angiotensin II (A II) progresif renal hasarlanmada glomerüler hemodinamik değişikliklere yol açan ana mediatördür. A II' nin deneyisel çalışmalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişiminde nonhemodinamik etkileri de gösterilmiştir. Bu etkiler mesangial hücre proliferasyonu, transforming growth faktör b ekspresyonunun artışı, endotel ve vasküler düz

kas hücreleri tarafından üretilen plasminojen aktivatör inhibitörü salgılanmasının uyarılışı, makrofaj aktivasyonu sonucu fagositoz artışı ve aldoosteronunun adrenal üretimidir.

Deneyisel çalışmalarda, sistemik kan basıncından bağımsız olarak yüksek glomerüler kapiller basıncın düşürülmesinin, fokal glomerüloskleroz gelişiminden koruduğu gösterilmiştir. Glomerüler basıncın düşürülmesi, sistemik kan basıncı düşürülmesine ilave olarak renoproteksiyon sağlamaktadır. Bu nedenle, benzer sistemik kan basıncı kontrolü sağlandığında antihipertansiflerin kendilerine özel etkilerinin karşılaştırılması (örneğin RAS blokajı) gündeme gelmektedir (22). Son zamanlarda ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II tip I reseptör antagonistlerinin potansiyel sinerjistik etkisi ilgi çekmektedir. Etkin kan basıncı kontrolü sağladığında, bir çok antihipertansif ajanın (dihidropridin grubu ilaçlar hariç) böbrek üzerine benzer koruyucu etkisi bulunmaktadır (23). Dihidropridinler renal otonöregülasyonu bozarak, kan basıncı yüksekliğini glomerüler yapıya etkin olarak yansıtılmaları nedeniyle, bu beklenen bir sonuçtur. Dihidropridinler ile korunma ancak kan basıncı normotansif sınırlara ulaştığında olmaktadır (23,24).

Son yıllarda daha agresif kan basıncı kontrolünün renoprotektif etkiyi güçlendireceğine dair veriler artmaktadır (25). Bu konuda literatüre katkısı olan en önemli çalışma Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasıdır (26). Bu çalışmada 840 diyabetik olmayan hastada (GFR 13-55 ml/dak), 92 mmHg ve 107 mmHg (135/80) olarak hedeflenen kan basıncı değerlerinin renoprotektif etkisi araştırılmıştır. Ek olarak hastaların yarısına diyetle protein kısıtlaması uygulanmıştır. MDRD çalışmasında agresif kan basıncı düşüklüğünü hedefleyen rejimle ortalama kan basıncı 4.7 mmHg 'lık bir fark olmuş ancak 3 yıllık takipte tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde, bu farktan dolayı

arttıkça daha düşük kan basıncı değerlerinin hedeflenmesi gerektiği ortaya çıkmıştır. Diğer bir sonuçta 1 gr/günün üstünde proteinürisi olanlarda renoprotektif etki ortalama kan basıncı 98 mmHg hedefinde görülmekte; 3 gr/gün 'ün üstünde proteinürisi olanlarda ise bu etki 92 mmHg hedef kan basıncı değerlerinde başlamaktadır.

Diabetik olan ve olmayan renal hastalık grubunda antihipertansif tedaviye erken hemodinamik cevap uzun dönem renoprotektif etkiyi öngörmektedir. Tedavi başında glomerüler filtrasyon hızındaki hafif düşme glomerüler hidrostatik basıncın düştüğüne işaret eder ve ilerideki renal fonksiyon üzerine olan iyi etkinin habercisidir. MDRD çalışmasında da benzer şekilde daha düşük sistemik kan basıncı hedeflenen grupta, ilk dönem takipte glomerüler filtrasyon hızındaki düşüş daha belirgin olmuştur. Renal hemodinamik cevap ve uzun dönem renal fonksiyona olan ilişki düşük protein ağırlıklı diyet alınımında da gösterilmiştir.

Sonuç olarak çalışmalar göz önüne alındığında 1 gr/gün ün üzerinde proteinürisi bulunan hastalarda 125/75 mmHg İık (Ortalama Arteriyel Kan Basıncı (OAKB) 92 mmHg) , 0.25-1 g/gün arasında proteinürisi bulunan hastalarda 130/80 mmHg 'İık (OAKB 98 mmHg) kan basıncı hedeflenmesini tavsiye etmektedirler. **Tablo II'**de kronik böbrek yetmezliği olan hastalardaki tedavi yaklaşımı sunulmaktadır.

4. Ruilope L M, Rodicio J L. Renal surrogates in essential hypertension. Clin and Exper Hypertension 1999;21 (5&6):609-614.
5. Neuringer J R, Brenner B M. Hemodynamic theory of progressive renal disease: a 10-year update in brief review. Am J Kidney Dis 1993;22:98-104.
6. Jenette J C, Olson J L, Schwartz MM, Silva FG (eds). Heptinstall's pathology of the kidney (5th ed) Philadelphia. Lippincott-Raven 1998;2:943-1002.
7. Byrom FB. The hypertensive vascular crisis: an experimental study (Heinemann Monograph). Pitman Press London 1969.
8. Klahr S, Morrissey JJ. The role vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease. Kidney Int 2000;57:7-14.
9. Taal M W, Ömer S A, Nadim M K, Mackenzie H S. Cellular and molecular mediators in common pathway mechanism of chronic renal disease progression. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2000;9:323-331.
10. Taal M W, Brenner B M. Evolving strategies for renoprotection: non-diabetic chronic renal disease. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2001;10:523-531.
11. Bidani A K, Schwartz M M, Lewis E J. Renal autoregulation and vulnerability to hypertensive injury in remnant kidney. Am J Phys 1987;252:1003-1010.
12. Mailloux LU, Halley W E. Hypertension in the ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcomes and future directions. Am J Kidney Dis 1998;32:705-709.
13. Salen M M. Pathophysiology of hypertension in renal failure. Seminars in Nephrology 2002; 22(1):17-26.
14. Perera G A. Hypertensive vascular disease: description and natural history. J Chronic Dis 1955;1:33.

Tablo 2: Kronik böbrek hastalığında maksimum renal korunmada başarı için strateji ve terapötik yaklaşım

Öneri	Hedef
Diet protein kısıtlaması	0.6-0.8 g/kg/gün
ACE inh kullanımı (eğer tolere edemez ise Ali bloken kullanımı)	<1 g/gün proteinüri GFR azalması <1mL/dak yılda
Antihipertansif tedavi	< 125/75 mmHg eğer proteinüri >1 g/gün <130/80 mmHg eğer proteinüri <1 g/gün
Sigara içilmemesi	
Lipid düşürücü tedavi	

KAYNAKLAR

1. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? Kidney Int 1990;38:384-94.
2. Remuzzi G. Nephropathic nature of proteinuria. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 1999;8:655-663
3. Chi-yuan Hsu. Does non-malignant hypertension cause renal insufficiency? Evidence based perspective. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2002;11:267-72.
15. Fisberg A M. Hypertension and nephritis 5th edition, Philadelphia, Lea and Febiger 1956:283,678,807-809,821.
16. Bakir A A, Dunea G. Renal disease in the inner city. Seminars in Nephrology 2001;21(4):334-345.
17. Schlessinger SD, Tankersley MR, Curtis JJ. Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. Am J Kidney Dis 1994;23(5):655-60
18. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, et al. Early

- predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:587-94.
19. Klag M J, Whelton P. K, Randall B L, et al. Blood Pressure and End-Stage Renal Disease in Men. *N Engl J Med* 1996;334:13-18.
 20. Nenov V D, Taal M W, Sakharova O V, Brenner B M. Multi-hit nature of chronic renal disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2000;9:85-97.
 21. Barker D J, Bull A R, Osmond C, et al. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990;301:259-262.
 22. Kocks M J A, Zeeuw D, Navis G J. Optimal blood pressure control and antihypertensive regimens in hypertensive renal disease: the potential of exploring the mechanism of response variability. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2002;11:135-140.
 23. Laing C, Unwin R J. Are calcium antagonists effective in preventing complications of hypertension and progression of renal disease? *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2000;9:489-495.
 24. Bidani A K, Griffin K A. Calcium channel blockers and renal protection: Is there an optimal dose? *J Lab Clin Med* 1995;125:553-555.
 25. Bleyer A J, Appel R G. Risk factors associated with hypertensive nephrosclerosis. *Nephron* 1999;82:193-8.
 26. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123(Suppl 10):754-62.